



TITLE:

2,8-Dihydroxyadenine結石症の同胞例

AUTHOR(S):

神林, 知幸; 中西, 利方; 鈴木, 和雄; 藤田, 公生; 田島, 惇; 河邊, 香月

CITATION:

神林, 知幸 ...[et al]. 2,8-Dihydroxyadenine結石症の同胞例. 泌尿器科紀要 1994, 40(12): 1097-1101

ISSUE DATE:

1994-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115414>

RIGHT:

2,8-Dihydroxyadenine 結石症の同胞例

磐田市立総合病院泌尿器科 (科長: 神林知幸)

神林 知幸, 中西 利方

浜松医科大学泌尿器科学教室 (主任: 藤田公生教授)

鈴木 和雄, 藤田 公生

東京大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河邊香月教授)

田島 惇, 河邊 香月

TWO SIBLINGS WITH 2,8-DIHYDROXYADENINE UROLITHIASIS

Tomoyuki Kambayashi and Toshimasa Nakanishi

From the Department of Urology, Iwata Municipal Hospital

Kazuo Suzuki and Kimio Fujita

From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

Atsushi Tajima and Kazuki Kawabe

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, the University of Tokyo

We treated two children with 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis for over 7 years. The male prepositus was admitted to the hospital because of anuria when he was 10 months old. Bilateral urinary stones had caused the anuria. The stones were 2,8-dihydroxyadenine and his APRT activity was low. He has been treated with about 5.0 mg/kg/day of allopurinol without purine diet restriction.

His sister, 3 years old at that time, also was found to have a renal stone. She has been treated with about 3.3 mg/kg/day of allopurinol without restricting purine.

The allopurinol therapy without purine-restriction resulted in normal growth of both children with neither the recurrence of stone nor renal impairment.

(Acta Urol. Jpn. 40: 1097-1101, 1994)

Key words: 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis, Siblings

緒 言 症 例

2,8-dihydroxyadenine (DHA) 結石症とは、プリン代謝経路の酵素の1つである adenine phosphoribosyltransferase (APRT) 欠損のため難溶性の 2,8-DHA が尿路結石を形成する疾患である。常染色体劣性遺伝であり、他の合併症は伴わないとされている。1974年 Cartier ら¹⁾ が最初の症例を報告しており、本邦では1979年に武本ら²⁾ が第1例目を報告している。最近では結石分析が容易になり、本邦でもすでに89例の症例報告がなされている。われわれは、APRT部分欠損症による 2,8-DHA 結石症の姉弟を乳幼児期に診断し、7年以上経過観察しているので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例 1

患者: 10カ月, 男児

主訴: 無尿

現病歴: 出産は満期正常分娩。妊娠中母親に薬物の服用はない。生後7カ月頃より時々オムツに血尿、砂状物の付着に気がついたが放置。1985年11月、生後10カ月時、無尿および全身状態不良のため緊急入院となる。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 母親に甲状腺腺腫で手術した既往があり、血族結婚なく尿路結石既往者も認めない。

入院時現症: 身長 72 cm, 体重 9,500 g. 体格栄養中

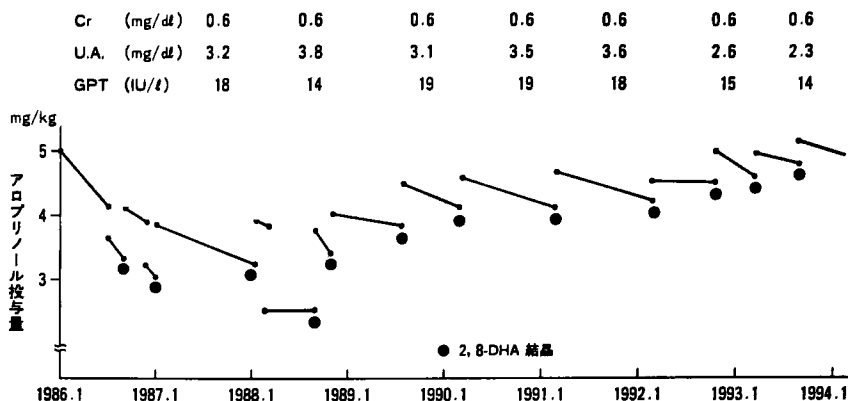


Fig. 1. Clinical course of case 1.

等度。黄疸・貧血なし。両足背に浮腫を認める。胸部・腹部・外陰部に異常所見なし。外表奇形なし。

入院時検査成績：末梢血液検査：RBC $445 \times 10^4/\text{mm}^3$, WBC $11,800/\text{mm}^3$, Plat $41 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血液生化学：総蛋白 7.0 g/dl, A/G 1.6, Na 126 mEq/l, K 6.9 mEq/l, Cl 100 mEq/l, BUN 51 mg/dl, Cr 3.4 mg/dl, UA 8.8 mg/dl. 心電図：テント状T波。腹部超音波検査：両側水腎症。

経過：原因不明の腎後性無尿の診断にて、局所麻酔下に超音波穿刺術により右腎嚢を作成した。速やかな利尿がえられ、翌日には急性腎不全の状態を脱した。KUB では結石様陰影は認めず、順行性腎盂造影では上部尿管の蛇行および尿管下端の陰影欠損を認めた。腹部CTでは、左腎盂尿管移行部および両側尿管下端の陰影欠損を認めた。右尿管結石は自然排石され大きさは $8 \times 5 \times 4 \text{ mm}$ 、灰白色で脆く分析の結果は2,8-DHAであった。左尿管結石もその後2個とも自然排石された。なお、本症例では順行性操作などによる尿管狭窄のため腎嚢が抜去されるまでに約10カ月を要したがこの経過についてはすでに報告した²⁾。赤血球APRT活性は20.3%であり、APRTの遺伝子型はAPRT*J/APRT*Jと診断された。以降、アロプリノール投与および水分多量摂取を行い、1993年12月現在で8年を経過しているが発育・成長・総腎機能に問題なく結石の再発も認めていない。アロプリノールの投与量は尿中2,8-DHA結晶の消長を指標におこなっており、体重あたり 5.0 mg/kg/day 前後であるが、体重あたりの投与量がふえる傾向にある (Fig. 1)。水分過剰摂取は指導しているが、低プリン食は施行していない。

症例2

患者：3歳11カ月、女兒（症例1の姉）

現病歴：出産は満期正常分娩。妊娠中母親に薬物の服用はない。発育・成長も順調で血尿がみられたこともなかった。1986年4月家族調査の目的で初診。左腎結石と診断された。自然排石を期待し外来で経過を観察していたが、同年10月水腎症が進行したため手術目的で入院した。

既往歴：特記すべきことなし

入院時現症：身長 98 cm, 体重 15,300 g. 体格栄養中等度。黄疸、貧血・浮腫なし。胸部・腹部・外陰部に異常所見なし。外表奇形なし。

入院時検査成績：末梢血液検査：RBC $475 \times 10^4/\text{mm}^3$, WBC $6,400/\text{mm}^3$, Plat $29 \times 10^4/\text{mm}^3$. 血液生化学：総蛋白 6.9 g/dl, Na 136 mEq/l, K 3.7 mEq/l; Cl 102 mEq/l, BUN 8 mg/dl, Cr 0.5 mg/dl, UA 3.4 mg/dl, 尿所見：pH 6.0, 蛋白 (－), 糖 (－), 潜血 (－), 赤血球 1~3/hpf, 白血球 10~15/hpf, 結晶認めず。腹部超音波検査：左腎結石および水腎症。

経過：経皮的腎結石摘出術施行。術前検査にて結石のサイズは $16 \times 8 \times 8 \text{ mm}$ であったが非常に脆く、鉗子にて容易にくずれ砂状になり20数個の小片として摘出した。術後13日目に腎嚢は抜去可能となった。結石分析の結果は2,8-DHAであった。APRT活性は20.9%であり、遺伝子型は症例1と同じであった。アロプリノールの投与量は症例1と同様にコントロールしており 3.3 mg/kg/day である (Fig. 2)。症例1と同様水分過剰摂取は指導しているが低プリン食は施行していない。1993年12月現在、7年経過しているが発育・成長・総腎機能に問題なく結石の再発も認めていない。

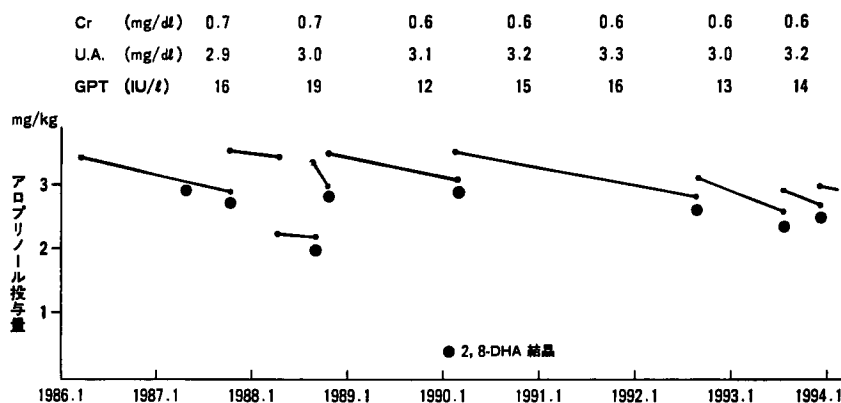


Fig. 2. Clinical course of case 2.

なお、父・母・兄（3人兄弟）の APRT 活性はそれぞれ 43.8%, 42.1%, 45.6% で遺伝子型はいずれも APRT*I/APRT*J であり結石は認められなかった。

考 察

2,8-DHA 結石症の頻度は全尿路結石症の 0.1~0.5% を占めると報告されており⁴⁾ 最近結石分析が容易になり報告例も増加している。1988 年鎌谷らのアンケート調査の集計では本邦で 2,8-DHA 結石症の 76 家系が確認されている⁵⁾。1992 年小村らは、重複報告などを整理し 71 例を集計している⁶⁾。1993 年 12 月の時点でわれわれが文献上調べたのは追加 18 症例であり合計 89 症例に対し家族内発生頻度、再発予防および予後に関する検討を試みた。なお、自験例は小村らの集計した 50, 51 例目と同一症例である。家族内に結石既往を有するもの、あるいは家族調査により結石、尿中 2,8-DHA 結晶が確認された症例は 30 例であった。このうち自験例のような同胞例は 18 例であった。18 例の APRT の遺伝子型は、APRT*QO/APRT*QO (TYPE I) が 2 例、APRT*J/APRT*J (TYPE II) が 6 例、不明が 10 例であった。一方、同胞内に TYPE II と考えられる遺伝子型を有しながら結石が認められない症例が 3 家系報告されていた。以上より 2,8-DHA 結石症例を診断したら家族調査が必要なことは当然なことであるが、ホモ接合体でも必ずしも結石の発生をみない症例があることより、発症には環境因子が関与していると考えられた。自験例でも症例 1, 2 はほぼ同じ APRT 活性でありながら結石の形成しやすさはアロプリノールの投与量などより明らかに症例 1 の方が強いと考えられ環境因子の影響が示唆

された。

結石の再発予防には、1) アロプリノール投与、2) 低プリン食、3) 水分摂取が有効とされている。アロプリノール長期使用の副作用に関する報告では可逆性糖尿病誘発、皮疹などが少数例にみられたとしている⁷⁾。また代謝産物である oxipurinor による腎毒性⁸⁾などの副作用を考慮すればアロプリノールの投与量は最小必要量であることが望ましいのは当然のことと考えられる。多くの症例では、アロプリノールの投与量は尿中の 2,8-DHA 結晶 (round crystal) の消長を参考に決定されている。アロプリノールの投与量の記載がなされている 20 歳以上の 24 症例では、100~600 mg/day であり、200 mg/day 投与が 13 例、300 mg/day 投与が 8 例であった。20 歳未満の 14 例では 2~15 mg/kg/day であり、2~5 mg/kg/day 投与が 12 例と過半数以上となっている。自験例でも 5 mg/kg/day 以下で経過観察中である。低プリン食が好ましいことは代謝経路より当然のことと考えられるが、成長期の小児に食事指導をおこなっていくことは現実的には困難と考えられる。平尾らは、11 カ月の女児例に対し低プリン食を併用しなくてもアロプリノール 5 mg/kg/day で十分に効果がえられていると報告している⁹⁾。また佐藤らは 3 歳の女児に対し低プリン食を中止しても 3.3 mg/kg/day で十分な効果がえられたと報告している¹⁰⁾。20 歳以上の 36 症例中 20 症例、20 歳未満の 19 症例中 13 症例に低プリン食併用の記載がなかったが、アロプリノール投与の記載がなされている 55 例の分析では、20 歳未満の症例の低プリン食の併用が少ないことが示唆された。自験例では、低プリン食の指導を特に行っていないがアロプリノールの投与量は 5 mg/kg/day 以下で経過良好である。なお 2,8-DHA の

Table 1. Six cases of chronic renal failure due to 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis

No.	報告者	(年)	性	初発年齢	診断時年齢	診断時 Cr	予 後
1	武本ほか	(1979)	M	8歳	24歳	11.4 mg/dl	6ヵ月後尿毒症
2	竹内ほか	(1981)	F	幼少時?	36歳	6.4 mg/dl	1年8ヵ月で透析
3	橋中ほか	(1982)	M	小児期	33歳	(2年前より透析)	
4	東福ほか	(1984)	M	7歳	59歳	(55歳より透析)	
5	板倉ほか	(1990)	F	記載なし	45歳	4.4 mg/dl	5ヵ月後透析
6	三田ほか	(1990)	M	10歳台	72歳	1.4 mg/dl	5年後腎不全増悪 肺炎で死亡

Table 2. Good renal function has been maintained for over the clinical course of 10 years

No.	報告者	(年)	性	初発年齢	診断時年齢	経過観察期間	予後
1	黒田ほか	(1980)	M	26歳	38歳	1年	良好
2	山本ほか	(1982)	M	36歳	49歳	6ヵ月	良好
3	荒川ほか	(1985)	M	幼少児	30歳	—	良好
4	大沢ほか	(1987)	M	31歳	52歳	—	良好
5	吉田ほか	(1990)	F	27歳	42歳	2年	良好
6	小村ほか	(1990)	F	34歳	54歳	6ヵ月	良好
7	須山ほか	(1991)	M	27歳	49歳	—	良好
8	笹村ほか	(1993)	M	55歳	74歳	—	良好

溶解度は生理的範囲内の尿の pH の変化ではほとんど変わらず尿酸結石と異なり尿のアルカリ化は無効とされている¹⁰⁾。自験例ではアロプリノール投与および水分多量摂取の指導のみであるが、低プリン食の併用が今後必要となるか、逆に、成長期にある10歳台ではプリン体の核酸への再利用が多く、代謝産物が減少するため 2,8-DHA 結石も形成されにくいと報告¹¹⁾されているので今後のアロプリノールが減量できるかは検討課題と考えられた。

予後に関しては、89例中再発予防がなされておらずに慢性腎不全に陥った6症例がみられる (Table 1)。初発年齢の不明な症例5を除くと透析に移行するまで16～48年経過している。症例6でも腎不全が憎悪したのは約60年後である。また7症例は診断時より加療を受け2年以上最長3年3ヵ月までの良好な経過が報告されている。清水らは1980年野呂らの報告した3歳女児が16歳で結石を再発し手術したことを報告しているが腎不全には至っていない¹²⁾。まだ症例数が少なく経過観察期間も短いため 2,8-DHA 結石症が最終的には腎不全に移行するかは不明ではあるが、再発予防がなされていなくても初発症状より腎不全に移行するまでの期間が非常に長いこと、初発症状より診断時までの経過が10年以上の結石再発例でも腎機能良好な症例の報告が8例あること (Table 2) より、腎機能が慢性に障害されていない時期に再発予防の治療を開始すれば予後は良好であると考えられた。

結 語

2,8-DHA 結石症の同胞例1家系について報告し、家族内発生、再発予防および予後に関して若干の文献的考察を行った。結石の発症には、遺伝子型のほかに環境因子の影響が考えられた。再発予防に関しては、アロプリノールの投与量は成人例では 200 mg/day、未成年例では 5 mg/kg/day 以下が過半数を占めていた。低プリン食は、成長期には併用されない傾向が示唆された。予後に関しては、腎機能が慢性に障害されていない時期に治療を開始すれば良好と考えられた。

稿を終えるにあたり、本症例・家族の酵素学的検査および適切な御指導を戴いた東京女子医大鎌谷直之先生に深謝致します。なお本稿の要旨は第41回日本泌尿器科学会中部総会にて発表した。

文 献

- 1) Cartier P and Hamet M: Une nouvelle maladie métabolique: le déficit complet en adénine phosphoribosyltransférase avec lethiase de 2,8-dihydroxyadénine. CR Acad Sci Paris 279: 883-886, 1974
- 2) 武本征人, 永野俊介: 2,8-Dihydroxyadenine 結石について. 泌尿紀要 25: 265-270, 1979
- 3) 神林知幸, 三橋 孝, 石川明道, ほか: 乳児にみられた両側尿管 2,8-DHA 結石による急性腎不全の1治験例. 小児腎不全研究会誌 8: 163-166,

1988

- 4) 鎌谷直之, 西岡久寿樹 : APRT 欠損症と DHA 結石症—遺伝的変異, 酵素欠損と結石症の関係—, 西日泌尿 **49** : 479-485, 1987
- 5) Kamatani N, Sonoda T and Nishioka K : Distribution of patients with 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis and adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Japan. J Urol **140** : 1470-1472, 1988
- 6) 小村隆洋, 稲垣 武, 柑本康夫, ほか : 2,8-dihydroxyadenine 結石の 1 例. 西日泌尿 **54** : 910-915, 1992
- 7) 御巫清允 : Allopurinol 長期使用の経験とその副作用について. 治療 **54** : 176-180, 1972
- 8) Simmonds HA, Van Acker KJ, Dillon MJ, et al.. 2,8-Dihydroxyadeninuria: or when is a uric acid stone not a uric acid stone? Clin Nephrol **12** : 195-197, 1979
- 9) 平尾正人, 横浜桂子, 松島綏郎, ほか : Adenine phosphoribosyltransferase 部分欠損症による小児 2,8-dihydroxyadenine 結石の 1 例. 小児診療 **52** : 1540-1545, 1989
- 10) 佐藤和宏, 影山鎮一, 西村洋介, ほか : adenine phosphoribosyltransferase 部分欠損による小児 2,8-dihydroxyadenine 結石の 1 例. 西日泌尿 **45** : 421-425, 1983
- 11) 上島成也, 片岡喜代徳, 植村匡志, ほか : Adenine phosphoribosyltransferase 部分欠損症による 2,8-dihydroxyadenine 結石症の 1 例. 泌尿紀要 **34** : 656-660, 1988
- 12) 清水弘文, 栃木真人, 土屋 啓 : 2,8-DHA 結石の 1 例. 日泌尿会誌 **81** : 1424, 1990

(Received on May 12, 1994)
(Accepted on August 26, 1994)